



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I694825 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105110443

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/519 (2006.01)**A61P25/18 (2006.01)**A61P25/24 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/07 美國

62/144,054

2015/05/15 美國

62/162,596

(71)申請人：美商健生醫藥公司(美國) JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：戈帕爾 斯瑞哈里 GOPAL, SRIHARI (US)；瑞凡斯提 波利安 RAVENSTIJN, PAULIEN GERADA MARIA (NL)；魯蘇 阿爾貝托 RUSSU, ALBERTO (IT)；珊塔尼 瑪赫西 SAMTANI, MAHESH NARAIN (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US 2011/0105536A1

【藥學雜誌】，Vol. 28, No. 2, Jun 30 2012「精神分裂症藥物－Paliperidone Palmitate 之剖析」

Osborne et al. Health and Quality of Life Outcomes 2012, 10:35

<http://www.hqlo.com/content/10/1/35>

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：4 共 47 頁

(54)名稱

用於長效可注射帕里皮酮(PALIPERIDONE)酯類遺漏劑量之投藥療程

(57)摘要

本申請案提供一種治療需要精神病治療之患者的方法，其中該患者正接受帕里皮酮(paliperidone)棕櫚酸酯之三個月期配方治療且未接受下一劑預定劑量之帕里皮酮棕櫚酸酯三個月期配方。

The present application provides a method for treating patients in need of psychiatric treatment, wherein said patient is being treated with the 3-month formulation of paliperidone palmitate and fails to take the next scheduled dose of the 3-month formulation of paliperidone palmitate.

公告本

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】（中文/英文）

用於長效可注射帕里皮酮(Paliperidone)酯類遺漏劑量之投藥療程

DOSING REGIMEN FOR MISSED DOSES FOR LONG-ACTING
INJECTABLE PALIPERIDONE ESTERS

【中文】

本申請案提供一種治療需要精神病治療之患者的方法，其中該患者正接受帕里皮酮(paliperidone)棕櫚酸酯之三個月期配方治療且未接受下一劑預定劑量之帕里皮酮棕櫚酸酯三個月期配方。

【英文】

The present application provides a method for treating patients in need of psychiatric treatment, wherein said patient is being treated with the 3-month formulation of paliperidone palmitate and fails to take the next scheduled dose of the 3-month formulation of paliperidone palmitate.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 用於長效可注射帕里皮酮(Paliperidone)酯類遺漏劑量之投藥療程

DOSING REGIMEN FOR MISSED DOSES FOR
LONG-ACTING INJECTABLE PALIPERIDONE
ESTERS

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種用於治療遺漏三個月期帕里皮酮(paliperidone)棕櫚酸酯緩釋可注射懸浮配方治療之患者之方法。

【先前技術】

【0002】 抗精神病藥物為治療精神分裂症、分裂情感性障礙、與類精神分裂病性疾患之主流。抗精神病藥物最早在 1950 年代中期問世。此等典型或第一代藥物通常可有效控制精神分裂症之正性症狀，但對緩和與疾病相關之負性症狀或認知損傷之效力較低。非典型抗精神病藥物或第二代藥物（以利培酮(risperidone)與奧氮平(olanzapine)為代表）係於 1990 年代開發，其一般特徵在於可同時有效對抗與精神分裂症有關之正性與負性症狀。

【0003】 帕里皮酮棕櫚酸酯為帕里皮酮（9-羥基-利培酮）之棕櫚酸酯，係單胺激導性拮抗劑，具有第二代非典型抗精神病藥物之多巴胺 D₂ 與血清素（5-羥基色胺第 2A 型）拮抗作用特徵。帕里皮酮（9-OH 利培酮）為利培酮之主要活性代謝物。呈錠劑配方之緩釋性

(ER)滲透壓式控制釋放經口遞送(OROS)帕里皮酮已在美國(U.S.)上市，用於治療精神分裂症及維持療效。

【0004】 所開發之三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯係一種長效肌內(i.m.)可注射水性奈米懸浮液，用於治療精神分裂症與其他通常使用抗精神病藥物治療之相關疾病。由於帕里皮酮酯類（如：帕里皮酮棕櫚酸酯）之水溶解度極低，因此在肌內注射後先慢慢溶解，水解成帕里皮酮，才可被全身循環利用。

【0005】 許多罹患心智疾患之患者在口服可用抗精神病藥物下可達穩定症狀；然而，估計高達 75%很難遵從每日口服治療療程，亦即有遵從性問題。遵從性問題經常造成症狀惡化、治療反應不佳、頻繁復發、及再度住院，而且無法從復健與心理社會療法中受益。一旦每月注射帕里皮酮棕櫚酸酯發展至可提供持久之帕里皮酮血漿濃度時，即可大幅加強投藥之順應性。調配成水性奈米懸浮液之帕里皮酮棕櫚酸酯係說明於美國專利第 6,077,843 與 6,555,544 號。此外，用於治療患者之帕里皮酮棕櫚酸酯的投藥療程揭示於美國專利申請案公開案第 20090163519 號。

【0006】 帕里皮酮棕櫚酸酯為一種藉由注射投予之非典型抗精神病藥物。帕里皮酮棕櫚酸酯之原始配方係一個月一次之抗精神病藥物，且已於許多國家中核准用於治療成人之精神分裂症。一個月一次帕里皮酮棕櫚酸酯之急性與持續性效力及耐受性型態已於總計超過 3800 位患者之臨床研究中顯示。最初對一個月一次帕里皮酮棕櫚酸酯治療有反應之患者，在出現症狀急性惡化時持續使用相同治療，導致

復發風險比隨機分配到安慰劑之患者降低幾近 4 倍。最新發展之三個月期配方提供實質上更長之投藥間隔：每 3 個月注射投予一次。這種延長投藥間隔比起現行長效可注射配方提供更少不遵從之機會，因此具有減少精神分裂症患者因為血漿濃度低於治療所需導致之復發風險及與其相關負面後果之前景。

【0007】 即使每 3 個月或每 12 週 (± 3 週) 或 13 ± 2 週投藥一次，患者有時候仍會遺漏其藥物劑量。因此需要讓遺漏定期藥物劑量之患者重新起始投藥療程。因此，本申請案之目的係為需要治療之患者在他們遺漏 3 個月 (± 2 週) 劑量之三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液時提供帕里皮酮棕櫚酸酯之投藥療程。

【發明內容】

【0008】 在本發明之一實施例中，提供一種投予可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑至需要精神病治療之患者的投藥療程，該患者已接受三個月期可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑治療，其中該患者遺漏下一劑三個月期可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑之預定維持劑量一段介於約 4 個月至約 9 個月（包括例如 4 個月或更久但不超過 9 個月或更短）之期間，該投藥療程包含：

- (1) 於第 1 天，於該患者之三角肌中經肌內投予第一劑重新起始負載劑量之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑；
- (2) 於投予該第一劑重新起始負載劑量後約第 8 ± 4 天（例如：第 4 天至約第 12 天），於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第二劑重新起始劑量之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑；及

遺漏 PP3M 劑量	投予 PP1M，兩劑（至三角肌中）		然後投予 PP3M （至三角肌 ^a 或臀肌中）
	第一劑重新起始 劑量	第二劑重新起始 劑量	維持劑量
175 mg eq.	50 mg eq.	50 mg eq.	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	75 mg eq.	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	525 mg eq.

(3) 於投予該第二劑重新起始劑量之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯後約第 30±7 天（例如：第 23 天至約第 37 天），於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予約 175 mg eq.至約 525 mg eq.範圍之三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯配方。

【0009】 在本發明之另一實施例中，提供一種投予可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑至需要精神病治療之患者的投藥療程，該患者已接受三個月期可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑治療，其中該患者遺漏下一劑三個月期可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑之預定維持劑量一段超過 9 個月之期間，該投藥療程包含：

- (1) 於該患者之三角肌中經肌內投予第一劑重新起始負載劑量 150 mg eq.之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑；
- (2) 於投予該第一劑重新起始負載劑量後約第 4 天至約第 12 天，於該患者之三角肌中經肌內投予第二劑重新起始負載劑量 100 mg eq.之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑；
- (3) 於投予該第二劑重新起始負載劑量後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第一劑重新起始維持劑



量 50 mg eq.至約 150 mg eq.之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑；

(4) 於投予該第一劑額外維持劑量後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第二劑重新起始維持劑量約 50 mg eq.至約 150 mg eq.之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑；

(5) 於投予該第二劑維持劑量後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第三劑重新起始維持劑量約 50 mg eq.至約 150 mg eq.之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑；及

(6) 於投予該第三劑維持劑量之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予約 175 mg eq.至約 525 mg eq.之三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯配方。

【0010】 可在再度投予三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯配方前，投予額外之維持劑量（例如：第四劑維持劑量、第五劑維持劑量）。

【0011】 本發明之此目的與其他目的及優點可由詳讀本申請案而了解。

【圖式簡單說明】

【0012】

圖 1 繪示於預設第 17 ± 1 週時，從 PP1M 轉換成 PP3M。

圖 2A 至 2B 繪示定期 12 週投藥間隔前後之投藥窗口。在定期注射(A) 525 mg eq. PP3M (B) 175 mg eq. PP3M 之前投藥的模型結果圖。

圖 3 繪示 PP1M 與 PP3M 投藥療程之投藥窗口。

圖 4A 至 4C 繪示 PP3M (525 mg eq.)之預測血漿濃度。圖形顯示遺漏投藥(A) <4 個月，(B)介於 4 至 9 個月，(C)>9 個月之模型結果。

【實施方式】

【0013】 三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液為一種抗精神病藥物，其係活性成分帕里皮酮之酯。帕里皮酮可以有效治療精神病，且已用於治療精神分裂症與分裂情感性障礙。三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液適合用於治療精神病，包括（但不限於）：精神分裂症與/或分裂情感性障礙。建議對已接受一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液（例如：INVEGA SUSTENNA[®]）適當治療數個月並建議投予至少 4 個月之患者投予三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液。

【0014】 三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液較佳將以適當劑量之帕里皮酮棕櫚酸酯提供，通常為在約 250 mg 至約 900 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯之範圍內，以便在 3 個月之投藥間隔期間提供患者持續治療濃度之帕里皮酮。較佳係由用於肌肉注射之緩釋性水性懸浮液提供約 273 mg、410 mg、546 mg、與 819 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯之劑量強度。藥物產品水解成活性部分帕里皮酮，分別產生 175 mg

eq.、263 mg eq.、350 mg eq.、與 525 mg eq.帕里皮酮之劑量強度。三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液較佳係提供為預填充之針筒（環烯烴共聚物），其中預填充 175 mg eq.(0.875 mL)、263 mg eq.(1.315 mL)、350 mg eq.(1.75 mL)、或 525 mg eq.(2.625 mL) 帕里皮酮（即 273 mg、410 mg、546 mg、或 819 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯）懸浮液，附有止滑柱塞與針頭蓋（溴丁基橡膠）、後擋 (backstop)、與 2 種市售針頭：薄壁 22G 1 ½吋安全針頭與薄壁 22G 1 吋安全針頭。

【0015】 三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液僅意欲用於肌內。並非建議勿使用任何其他途徑投予。應小心使用以避免意外注射至血管中。劑量應以單一注射投予；不應分次注射投予，因為此舉可能改變釋放型態，且尚未經臨床試驗研究。較佳係慢慢投予注射至三角肌或臀肌深處。三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液較佳係僅使用薄壁針頭投予，以降低阻塞風險。

三角肌注射

【0016】 目前建議用於投予三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液至三角肌中之針頭規格係由患者體重決定：

- 體重低於 90 kg 之患者，建議使用 1 吋之 22 號(G)薄壁針頭。
- 體重 90 kg 或以上之患者，建議使用 1½吋之 22 號薄壁針頭。

【0017】 目前較佳係將三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液投予至三角肌中心。亦較佳為三角肌注射應在兩個三角肌之間輪流。

臀肌注射

【0018】 目前，用於投予三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液至臀肌中之較佳針頭規格係 1½吋之 22 號薄壁針頭，不需考慮患者體重。較佳係將三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液投予至臀肌之外上四分之一處。亦較佳為臀肌注射應在兩個臀肌之間輪流。

不完全投予

【0019】 為了避免不完全投予三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液，建議激烈搖動及/或機械攪動針筒來得到均勻分散懸浮液，以確保劑量完全投予，較佳係在投予之前 5 分鐘內，激烈搖動懸浮液至少 15 秒，以確保得到均質懸浮液，並確保針頭不會在注射期間阻塞。

【0020】 較佳係僅在建立一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液（例如：INVEGA SUSTENNA®）為適當治療至少 4 個月後才使用三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液。為了建立一致之維持劑量，較佳係使至少最後兩劑一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩

釋性可注射懸浮液為相同劑量強度之後，再開始投予三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液。

【0021】 開始對患者投藥三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液之較佳時間，為下一劑一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯劑量之預定時間，但以基於表 1 所示之前一劑一個月期注射劑量計算之三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液取代。三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液可在下一劑預定帕里皮酮棕櫚酸酯一個月期劑量之每個月時間點之前或之後長達約 7 天內投予。

表 1.採用 3.5 之倍數，將最後一劑一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液(INVEGA SUSTENNA®)劑量換算成三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液(INVEGA TRINZA™)劑量

若最後一劑一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液劑量為約：		以大約下列劑量之三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液起始：
50 mg eq.	⇒	175 mg eq.
75 mg eq.	⇒	263 mg eq.
100 mg eq.	⇒	350 mg eq.
150 mg eq.	⇒	525 mg eq.

由 39 mg 之一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液換算之劑量未經研究。

【0022】 繼起始之三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液之後，應每 3 個月投予一次三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液。若有需要，可每 3 個月依據個別患者之耐受性與/或效力調整劑量一次，增加至 273 mg 至 819 mg 之範圍內。由於三個月期帕里

皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液係長效性質，患者對劑量調整之反應可能不會在數個月內顯現。

遺漏劑量

投藥窗口

【0023】 應避免遺漏三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液之劑量。然而，在偶而情況下，患者可能在三個月期時間點之前或之後長達約 2 週時接受注射。

遺漏劑量：自從注射最後一劑後達 $> 3\frac{1}{2}$ 個月與 < 4 個月

【0024】 若從注射最後一劑三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液後已過了 $3\frac{1}{2}$ 個月以上（至長短於 4 個月），應儘快投予前一劑三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液劑量，然後繼續依此劑量投予三個月期注射劑。

遺漏劑量：自從注射最後一劑後達超過或等於 4 個月至長達 9 個月

【0025】 若從注射最後一劑三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液後已過了 4 至 9 個月，則不要投予下一劑三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液。取而代之，應使用表 2 所示之重新起始療程。

表 2.遺漏三個月期緩釋性可注射懸浮液劑量≥4 個月至長達 9 個月後之
重新起始療程

最後一劑三個月 期緩釋性可注射 懸浮液劑量	投予 PP1M，兩劑相隔一週（至三角 肌中）				然後投予三個月期緩 釋性可注射懸浮液劑 量（投至三角肌 ^a 或 臀肌中）
	第 1 天		第 8 天		第 8 天後 1 個月
175 mg eq.	50 mg eq.	➔	50 mg eq.	➔	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	➔	75 mg eq.	➔	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	➔	100 mg eq.	➔	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	➔	100 mg eq.	➔	525 mg eq.

^a 參見依據體重選擇三角肌注射針頭之使用說明。

遺漏劑量：自從注射最後一劑後達> 9 個月

【0026】 若從注射最後一劑三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液後已過了 9 個月以上，則依該產品之處方資訊重新起始一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液治療。在患者接受一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液適當治療至少 4 個月後，可重新恢復三個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液。

一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液投藥

【0027】 INVEGA SUSTENNA[®]一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液之已出版 US 藥品標籤提供該產品在各種不同劑量下之適當投藥說明。此投藥療程亦大致說明於美國專利申請案第 20090163519 號，其中使用呈帕里皮酮棕櫚酸酯形式之帕里皮酮，以一個月期緩釋性配方治療精神病患者。為了達到帕里皮酮之醫療性血

漿濃度，患者於治療第一天接受第一劑帕里皮酮棕櫚酸酯後，於治療第 4 天至第 12 天之間（較佳係約第 6 天至第 10 天之間）接受第二劑，然後於開始治療第 29 天至約第 43 天（較佳約第 33 天至約第 39 天）接受第三劑。較佳係患者於第一天接受第一劑，第一劑之後第 8 天接受第二劑，及第一劑之後第 36 天接受第三劑。前兩劑應注射至三角肌。之後帕里皮酮棕櫚酸酯可約每個月注射投予一次（例如：每四週一次）。為了確保帕里皮酮達到可能治療血漿濃度，可於治療第一天至少投予第一劑負載劑量約 150 mg-eq. 之帕里皮酮（帕里皮酮棕櫚酸酯）。為了進一步確保患者達到帕里皮酮之可能治療血漿濃度，可投予範圍自約 100 mg-eq. 至約 150 mg-eq. 之帕里皮酮（帕里皮酮棕櫚酸酯）第一劑負載劑量與第二劑負載劑量。為了維持血漿之治療濃度，可投予之後的後續劑量或範圍在約每個月 25 mg-eq. 至 150 mg-eq. 之維持劑量。維持劑量可經肌內投予至三角肌或臀肌，以臀肌較佳。所屬技術領域中具有通常知識者咸了解，可依據患者條件，如：對藥物之反應及腎功能，向上或向下調整該維持劑量。

【0028】 模型已顯示一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液之第二劑負載劑量與維持投藥療程之維持劑量之時間期可以有彈性變化。例如：可在投予第一劑負載劑量後約第 8 ± 4 天（或約 1 週 $\pm$ 4 天）期間內投予第二劑負載劑量。因此，可在起始投藥之第一劑負載劑量後約第 4 天至約第 12 天投予第二劑負載劑量。同樣地，可在投予第一劑負載劑量後約第 30 天 $\pm$ 7 天期間內投予維持劑量。因此，可在起始投藥投予第二劑負載劑量後約第 23 天至約第 37 天投予維持劑

量。彈性投予時間為可能需要提早投藥，或在短的時間窗口遺漏其預定治療劑量之患者提供額外治療好處，且不影響治療效力。

【0029】 模型或模擬亦顯示，一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液可經肌肉注射投予至三角肌或臀肌中。起始療程之第一劑與第二劑負載劑量可投予至三角肌中，維持療程之維持劑量可投予至三角肌或臀肌中。三角肌注射可依據患者體重使用 1 吋 23 號(G)或 1.5 吋 22-G 針頭遞送。對體重低於約 90 kg 或 200 lb 之患者而言，可使用 1 吋 23-G 針頭投藥，而體重等於或高於約 90 kg 或 200 lb 之患者則可使用 1.5 吋 22-G 針頭投藥。注射至臀肌時，所有體重均可採用 1.5 吋 22-G 針頭遞送。

【0030】 例如：提供一種可讓患者從其他可注射抗精神病藥物轉換成一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液之投藥療程，其包含投藥至三角肌之起始投藥療程（該起始投藥療程包含第一劑負載劑量約 234 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯），及在投予該第一劑負載劑量後約第 23 天至約第 37 天投藥至三角肌或臀肌之維持療程（該維持療程包含每月維持劑量約 39 至約 234 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯）。

【0031】 針對過去曾接受口服抗精神病藥物之患者，轉換成一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性可注射懸浮液之治療可包含起始投藥療程與每個月投藥療程。起始投藥療程可包含投予第一劑負載劑量之一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯及投予第二劑負載劑量之一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯，且維持投藥療程可包含投予維持劑量之一個月期帕里皮酮

棕櫚酸酯。可在開始轉換治療或投予第一劑負載劑量之一個月期帕里皮酮棕櫚酸酯時，停止先前之口服抗精神病藥。

【0032】 每月維持劑量可依據患者之條件及/或疾病之嚴重性決定。較佳第一劑負載劑量可在約 156 mg 至約 234 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯之範圍內，更佳為約 234 mg。較佳第二劑負載劑量可在約 78 mg 至約 156 mg 之範圍內，更佳為約 156 mg。較佳每月維持劑量可在約 39 至約 234 mg 之範圍內，更佳為約 117 mg。隨後依患者耐受性及/或藥物效力而定，可進一步每月調整維持劑量，以達到最佳治療效果。因為帕里皮酮棕櫚酸酯有延長釋放特性，因此可追蹤患者數個月，以確保劑量調整之完整效果。

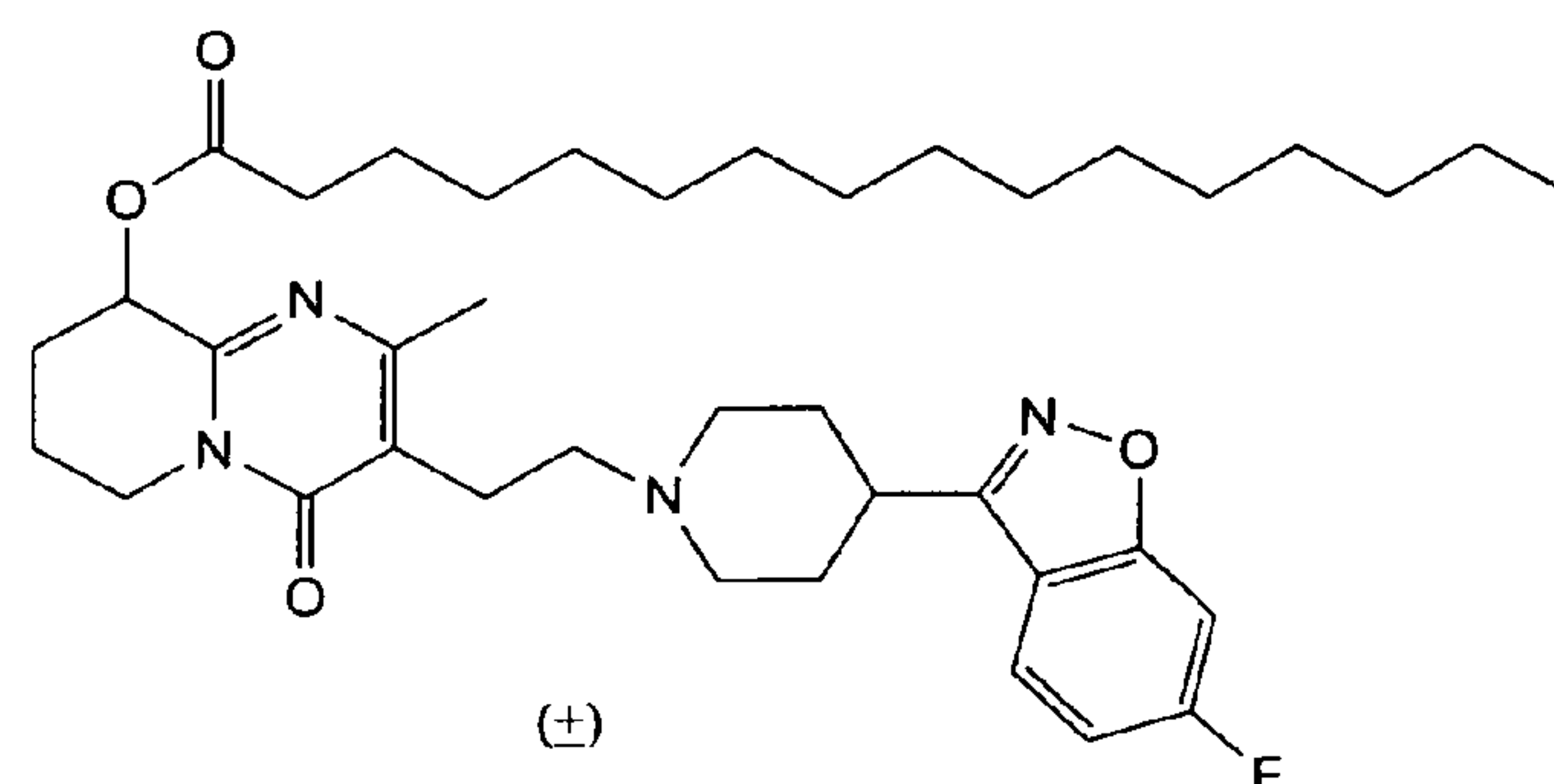
【0033】 依據藥物動力學模擬，先前服用口服帕里皮酮錠劑而達穩定之患者可在每月肌內注射帕里皮酮棕櫚酸酯維持治療期間達到類似之帕里皮酮穩定態。例如：口服約 3 mg 帕里皮酮而達穩定之患者，可能在接受肌內注射約 39 mg 至約 78 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯時達到類似帕里皮酮穩定態暴露。同樣地，口服約 6 mg 與約 12 mg 帕里皮酮而達穩定之患者，可能分別在接受肌內注射約 117 mg 與約 234 mg 帕里皮酮棕櫚酸酯時達到類似帕里皮酮穩定態暴露。因此，在維持療程期間，先前口服帕里皮酮錠劑而達穩定之患者可經投予相當於穩定口服帕里皮酮劑量之適當劑量的帕里皮酮棕櫚酸酯可注射配方。

【0034】 如本文所採用，用語「穩定劑量(stabilized dose)」係指將根據已確立之投藥療程投予之劑量。較佳地，該穩定劑量可為遺漏劑量之前每月維持投藥療程之維持劑量。

【0035】 本文亦採用用語「重新起始療程之第一劑負載劑量(the first loading dose of the reinitiation regimen)」、「重新起始療程之第一劑劑量(the first dose of the reinitiation regimen)」、「第一劑重新起始劑量(the first reinitiation dose)」或其變化項均指當患者恢復治療時第一天之投藥劑量。同樣地，用語「重新起始療程之第二劑負載劑量(the second loading dose of the reinitiation regimen)」、「重新起始療程之第二劑劑量(the second dose of the reinitiation regimen)」、「第二劑重新起始劑量(the second reinitiation dose)」或其變化項均指治療第一天後一週後之投藥劑量；且用語「重新起始療程之維持劑量(the maintenance dose of the reinitiation regimen)」、「重新起始維持劑量(the reinitiation maintenance dose)」或其變化項係指治療第 8 天後之每月投藥劑量。

緩釋性可注射懸浮液配方

【0036】 帕里皮酮酯類為屬於苯并異噁唑衍生物化學類之精神病藥劑，其包含(+)-與(-)-帕里皮酮之消旋混合物，說明於美國專利第 5,254,556 號（以引用方式併入本文中）。帕里皮酮棕櫚酸酯之化學名稱為十六酸(±)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并異噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氫-2-甲基-4-側氧基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-9-基酯。其結構式為：



【0037】 帕里皮酮酯類可使用醫藥賦形劑調配成注射劑型，如美國專利第 5,254,556 與 6,077,843 號所述，二者均以引用方式併入本文中。可注射配方可使用水性載劑調配。

【0038】 合適之水性貯劑配方係說明於美國專利第 6,077,843 號，其以引用方式併入本文中。3 個月期配方之平均粒徑小於約 20 μm 至約 3 μm 。粒子之較佳平均粒徑(d50)為約 10 μm 至約 3 μm ；較佳約 9 μm 至約 4 μm 。

【0039】 一個月期水性配方較佳係奈米粒子懸浮液，其中奈米粒子之平均大小小於約 2,000 nm 至約 100 nm。奈米粒子之較佳平均粒徑(d50)為約 1,600 nm 至約 400 nm，最佳係約 1,400 nm 至約 900 nm。d90 較佳係小於約 5,000 nm，且更佳係小於約 4,400 nm。

【0040】 本文所採用小於約 2,000 nm 之有效平均粒徑(d50)意指當採用相關技藝上習知技術測量時，如：沉降式場流分離法、光子關聯光譜法或盤式離心法，至少 50%粒子之直徑小於約 2,000 nm。當提及有效平均粒徑時，較佳係至少約 90%為例如：約 5,000 nm。最佳係約 90%粒子之粒徑小於約 4,400 nm。

【0041】 合適之水性奈米粒子貯劑一個月期配方係說明於美國專利第 6,555,544 號，其以引用方式併入本文中。在本發明之一實施例中，該配方將包含奈米粒子、界面活性劑、懸浮劑，及可選地一或多種選自由防腐劑、緩衝劑與等滲劑所組成之群組中之其他成分。

【0042】 咸信適用於帕里皮酮棕櫚酸酯配方之表面修飾劑包括該些可物理性附著至活性劑之表面，但不與其化學鍵結者。合適之表面修飾劑較佳可選自已知有機與無機醫藥賦形劑。此等賦形劑包括各種不同聚合物、低分子量寡聚物、天然產物與界面活性劑。較佳表面修飾劑包括非離子性與陰離子性界面活性劑。賦形劑之代表性實例包括明膠、酪蛋白、卵磷脂（磷脂）、阿拉伯膠、膽固醇、黃蓍膠、硬脂酸、氯苳烷銨、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇單鯨蠟基醚乳化蠟、山梨醇酐酯類、聚氧乙烯烷基醚類，例如：聚乙二醇醚類，如：聚乙二醇單鯨蠟基醚 1000、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類，例如：市售商品 TWEENS™、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、膠態二氧化矽、磷酸酯、十二烷基硫酸鈉、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、帕洛沙姆(poloxamer)、泰洛沙泊(tyloxapol)與聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。其中大多數賦形劑詳細說明於由 American Pharmaceutical Association 與 The Pharmaceutical Society of Great Britain 聯合出版之 Handbook of Pharmaceutical Excipients, the Pharmaceutical Press, 1986。表面修飾劑係可購得及/

或可採用相關技藝已知之技術製備。可組合使用二或更多種表面修飾劑。

【0043】 特別較佳之表面修飾劑包括聚乙烯吡咯啉酮；泰洛沙泊(tyloxapol)；帕洛沙姆(poloxamer)，如：PLURONIC™ F68、F108 與 F127，其係環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物，來自 BASF；帕洛沙胺(poloxamine)，如：TETRONIC™ 908 (T908)，衍生自順序添加環氧乙烷及環氧丙烷至乙二胺之四官能性嵌段共聚物，來自 BASF；葡聚糖；卵磷脂；Aerosol OT™ (AOT)，其係磺基琥珀酸鈉之二辛基酯，來自 Cytec Industries；DUPONOL™ P，其係月桂基硫酸鈉，來自 DuPont；TRITON™ X-200，其係烷基芳基聚醚磺酸酯，來自 Rohm and Haas；TWEEN™ 20、40、60 與 80，其係聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類，來自 ICI Speciality Chemicals；SPAN™ 20、40、60 與 80，其係脂肪酸之山梨醇酐酯類；ARLACEL™ 20、40、60 與 80，其係脂肪酸之山梨醇酐酯類，來自 Hercules, Inc.；CARBOWAX™ 3550 與 934，其係聚乙二醇，來自 Union Carbide；CRODESTA™ F110，其係蔗糖硬脂酸酯與蔗糖二硬脂酸酯之混合物，來自 Croda Inc.；CRODESTA™ SL-40，其係來自 Croda, Inc.；己基癸基三甲基氯化銨(CTAC)；牛血清白蛋白與 SA90HCO，其係 $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 。已發現特別適用之表面修飾劑包括泰洛沙泊(tyloxapol)與帕洛沙姆(poloxamer)，較佳係 Pluronic™ F108 與 Pluronic™ F68。

【0044】 Pluronic™ F108 相當於帕洛沙姆(poloxamer) 338，且係聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段共聚物，通常具有通式 $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z\text{H}$ ，其中 x 、 y 與 z 之平均值分別為 128、54 與 128。帕洛沙姆(poloxamer) 338 之其他商品名稱為來自 Hodag 之 Hodag NONIONIC™ 1108-F，與來自 ICI Americas 之 SYNPERONIC™ PE/F108。

【0045】 帕里皮酮棕櫚酸酯與表面修飾劑之最佳相對量係隨各種不同參數而定。表面修飾劑之最佳量可隨例如：所選用特定表面修飾劑、表面修飾劑之臨界微胞濃度（若其形成微胞時）、抗精神病劑之表面積，等等而定。特定表面修飾劑較佳係以每平方米帕里皮酮棕櫚酸酯表面積約 0.1 至約 1 mg 之量存在。在帕里皮酮棕櫚酸酯（9-羥基利培酮棕櫚酸酯）使用 PLURONIC™ F108 為表面修飾劑之較佳例子中，兩種成分之相對量(w/w)以約 6:1 為較佳。

【0046】 本發明之粒子可藉由一方法製備，該方法包含下列步驟：使帕里皮酮棕櫚酸酯分散在液體分散介質中，以及在研磨介質存在下施加機械手段以縮減抗精神病劑之粒徑至有效平均粒徑。粒子可在表面修飾劑存在下縮減粒徑。或者，粒子可在研磨後再與表面修飾劑接觸。

【0047】 製備本文所說明一個月期配方之粒子的一般製程包括(a)獲得微米化形式之帕里皮酮棕櫚酸酯；(b)添加微米化帕里皮酮棕櫚酸酯至液體介質中，以形成預混合物；及(c)使該預混合物在研磨介質存在下經受機械手段，以縮減有效平均粒徑。

【0048】 可採用相關技藝已知技術製備呈微米化形式之帕里皮酮棕櫚酸酯。較佳係該微米化帕里皮酮棕櫚酸酯之粒徑小於約 100 μm ，如篩分析法所測定。若微米化帕里皮酮棕櫚酸酯之粒徑大於約 100 μm 時，則較佳係縮減該帕里皮酮棕櫚酸酯粒子大小至小於 100 μm 。

【0049】 然後將微米化帕里皮酮棕櫚酸酯添加至其基本上不在其中溶解之液體介質中以形成預混合物。帕里皮酮棕櫚酸酯在液體介質中之濃度（重量/重量百分比）可廣泛變化，且依所選用之抗精神病劑、所選用之表面修飾劑與其他因素而定。帕里皮酮棕櫚酸酯於組成物中之合適濃度可在約 0.1%至約 60%之間變化，較佳為約 0.5%至約 30%，更佳為約 7% (w/v)。目前較佳係使用濃度為每 ml 約 100 mg eq 之帕里皮酮或每 ml 約 156 mg 之帕里皮酮棕櫚酸酯。

【0050】 更佳製程涉及先添加表面修飾劑至預混合物中後，再利用機械手段縮減有效平均粒徑。表面修飾劑濃度（重量/重量百分比）可在約 0.1%至約 90%之間變化，較佳為約 0.5%至約 80%，更佳為約 7% (w/v)。

【0051】 預混合物可直接用於經受機械手段以縮減分散液中之有效平均粒徑至小於約 2,000 nm。當採用球磨機進行研磨時，較佳係直接使用預混合物。或者，抗精神病劑及可選地表面修飾劑可採用合適攪動法分散在液體介質中，如，例如：輥磨機或高氏葉輪型混合機 (Cowles type mixer)，直到達成均質分散液為止。

【0052】 用於縮減抗精神病劑之有效平均粒徑之機械手段宜採用分散研磨機之形式。合適之分散研磨機包括球磨機、立式球磨機

(attritor mill)、振動研磨機、行星式研磨機、介質研磨機，如：砂磨機與珠磨機。以介質研磨機較佳，因為其需要之研磨時間相當短即可達到所需縮減之粒徑。介質研磨法中，預混合物之表觀黏度較佳為介於約 0.1 Pa·s 至約 1 Pa·s 之間的任何黏度。球磨法中，預混合物之表觀黏度較佳為介於約 1 mPa·s 至約 100 mPa·s 之間的任何黏度。

【0053】 粒徑縮減步驟之研磨介質可選自剛性介質，較佳係球狀或粒狀，平均大小小於約 3 mm，且更佳為小於約 1 mm。所欲之此等介質可為本發明粒子縮短加工時間，並減少研磨器具磨損。咸信選擇研磨介質材料並不重要。然而，經氧化鎂安定化之約 95%ZrO₂、矽酸鋯、與玻璃研磨介質提供之粒子可用於製備醫藥組成物。此外，其他介質，如：聚合性珠粒、不銹鋼、二氧化鈦、氧化鋁與經鈮安定化之約 95% ZrO₂ 亦適用。較佳研磨介質具有超過約 2.5 g/cm³ 之密度且包括經氧化鎂安定化之約 95% ZrO₂ 與聚合性珠粒。

【0054】 研磨時間可廣泛變化，且主要隨所選擇之特定機械手段與加工條件而定。輥磨法中，更小之粒子可能需要長達 2 天或更久之加工時間。

【0055】 粒子必需在不會顯著降解抗精神病劑之溫度下縮減大小。一般較佳加工溫度小於約 30°C 至約 40°C。若需要時，加工器具可以採用習知冷卻儀器冷卻。該方法宜在環境溫度及在安全且有效之研磨過程加工壓力之條件下進行。

【0056】 若預混合物中沒有包含表面修飾劑時，則必需在研磨後，依如上述預混合物說明之量添加至分散液中。然後，可採用例

如：激烈振盪以混合該分散液。可選地，該分散液可使用例如：超音波電源進行音波處理步驟。

【0057】 根據本發明之水性組成物宜進一步包含懸浮劑與緩衝劑，及可選地一或多種防腐劑與等滲劑。特定成分可能同時具有其中二或更多種製劑之功能，例如：表現如同防腐劑與緩衝劑，或表現如同緩衝劑與等滲劑。

【0058】 適用於根據本發明之水性懸浮液之懸浮劑為纖維素衍生物，例如：甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉與羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、藻酸鹽、幾丁質、葡聚糖、明膠、聚乙二醇、聚氧乙烯醚與聚氧丙烯醚。較佳地，羧基甲基纖維素鈉係使用於約 0.5 至約 2%之濃度，最佳係約 1% (w/v)。

【0059】 較佳選自用於根據本發明之水性懸浮液所列之界面活性劑的合適潤濕劑為山梨醇酐酯類之聚氧乙烯衍生物，例如：聚山梨醇酯 20 與聚山梨醇酯 80、卵磷脂、聚氧乙烯醚、聚氧丙烯醚、去氧膽酸鈉。較佳地，聚山梨醇酯 20 係使用於約 0.5%至約 3%之濃度，更佳係約 0.5%至約 2%，最佳約 1.1% (w/v)。

【0060】 合適緩衝劑為弱酸之鹽，其用量應足以讓分散液呈中性至極微鹼性（至高達 pH 值約 8.5），較佳係在約 7 至約 7.5 之 pH 範圍內。特別較佳係使用磷酸氫二鈉（無水）（通常約 0.9% (w/v)）與磷酸二氫鈉單水合物（通常約 0.6% (w/v)）之混合物。此緩衝劑亦賦與分散液等滲性，此外，亦使懸浮其中之酯較不容易凝絮。

【0061】 防腐劑為抗微生物劑與抗氧化劑，其可選自由下列各物所組成之群組：苯甲酸、苯甲醇、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、氯丁醇、沒食子酸鹽、羥基苯甲酸鹽、EDTA、苯酚、氯甲酚、間甲酚、氯化本索寧(benzethonium chloride)、十四烷基對甲基吡啶氯化物(myristyl-gamma-piccolinium chloride)、乙酸苯汞、與硫柳汞(thimerosal)。特定言之，苯甲醇之使用濃度可高達約 2% (w/v)，較佳係高達約 1.5% (w/v)。

【0062】 等滲劑為例如：氯化鈉、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、硫酸鈉。懸浮液宜包含約 0%至約 10% (w/v)之等滲劑。甘露糖醇之使用濃度可為約 0%至約 7%，然而，更佳為使用約 1%至約 3% (w/v)，尤其是約 1.5%至約 2% (w/v)之一或多種電解質係用於賦與懸浮液等滲性，顯然因為離子有助於防止懸浮酯之凝絮。特定言之，以緩衝劑之電解質作為等滲劑。

【0063】 可注射貯劑配方之特別所欲特性係有關投予之容易度。特定言之，該種注射應可使用儘可能細的針頭，在儘可能短的時間期內進行。此點可藉由使本發明之水性懸浮液保持黏度低於約 75 mPa·s，較佳低於約 60 mPa·s 而達成。該黏度或更低黏度之水性懸浮液可同時讓針筒易於抽取（例如：從小瓶中）並通過細針頭注射（例如：21G 1¹/₂吋、22G 2吋、22G 1¹/₄吋或23G 1吋針頭）。用於注射之較佳針頭為 22G 22G 1 ½吋普通壁與 23G 1吋普通壁針頭。

【0064】 理想上，根據本發明之水性懸浮液將包含可容忍以保持最低注射體積之儘可能多的高量前藥(prodrug)，以及儘可能少的其他

成分。特別針對 3 個月期配方，其組成為：(a)約 280 至約 350 mg/mL 之前藥；(b)約 8 至約 12 mg/mL 之潤濕劑；(c)約 16 至約 22 mg/mL 之一或多種緩衝劑，以賦與中性至極微鹼性(pH 8.5)；(d)約 65 至約 85 mg/mL 之懸浮劑；(e)至高約 2% (w/v)之防腐劑；與(f)水，加至 100%。最佳地，該三個月期配方中之非活性成分為聚山梨醇酯 20 (約 10 mg/mL)、聚乙二醇 4000 (約 75 mg/mL)、檸檬酸單水合物 (約 7.5 mg/mL)、磷酸二氫鈉單水合物 (約 6 mg/mL)、氫氧化鈉 (約 5.4 mg/mL) 與注射用水。特定言之，該用於一個月期配方之組成物將包含 (按重量/組成物總體積計)：(a)約 3%至 20% (w/v)之前藥；(b)約 0.5%至 2% (w/v)之潤濕劑；(c)足以使組成物呈中性至極微鹼性(pH 8.5)之一或多種緩衝劑；(d)約 0.5%至約 2% (w/v)之懸浮劑；(e)至高約 2% (w/v)之防腐劑；與(f)水，加至 100%。較佳係該水性懸浮液於無菌條件下製備，且不使用防腐劑。無菌製備帕里皮酮棕櫚酸酯之適當方法係說明於 WO 2006/114384，其以引用方式併入本文中。

【0065】 較佳水性劑型包含之非活性成分為聚山梨醇酯 20、聚乙二醇 4000、檸檬酸單水合物、磷酸氫二鈉無水物、磷酸二氫鈉單水合物、氫氧化鈉、與注射用水。

【0066】 本文所採用之劑量或投藥劑量係以帕里皮酮棕櫚酸酯之毫克(mg)表示。帕里皮酮棕櫚酸酯投藥亦可依帕里皮酮之 mg 當量(mg eq.)表示，約 39、78、117、156、與 234 mg 之帕里皮酮棕櫚酸酯分別等於約 25、50、75、100、與 150 mg eq.之帕里皮酮。三個月期貯

劑投藥較佳係投予患者約 175 mg eq.至約 525 mg eq.之帕里皮酮或約 273 mg 至約 819 mg 之帕里皮酮棕櫚酸酯。

【0067】 本文所採用用語「抗精神病藥(**antipsychotics**)」或「抗精神病藥物(**antipsychotic drug medication**)」意指用於為罹患精神疾患的人降低或緩解精神病症狀之任何藥物。

【0068】 本文所採用用語「精神病患者(**psychiatric patient**)」係指人類，該人係因 Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV), American Psychological Association (APA)中所提供之「心智疾患(mental disorder)」與「心智病症(mental illness)」而接受治療或實驗之對象。所屬技術領域中具有通常知識者咸了解，帕里皮酮酯類（例如：帕里皮酮棕櫚酸酯）可投予至適用所有利培酮已知適應症的精神病患者。此等心智疾患包括（但不限於）：精神分裂症；躁鬱症或其他明顯出現精神病、攻擊性行為、焦慮症或憂鬱症之疾病狀態。精神分裂症係指特徵在於精神分裂、分裂情感性障礙與類精神分裂病性疾患之病症，在 DSM-IV-TR 中，如：類別 295.xx。躁鬱症係指特徵在於躁鬱症之病症，在 DSM-IV-TR 中，如：類別 296.xx，包括第一型躁鬱症與第二型躁鬱症。DSM-IV-TR 係由 Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association 製作，提供診斷類別之清楚說明。病理性精神病症係精神病或可能與精神病特色有關，包括（但不限於）下列已於 DSM-IV-TR 中表徵之疾患。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 3rd Ed.(1994).習此相關技藝之人士咸了解，病理性精神病症亦有替代

命名法、疾病分類學、與分類系統，且這些系統隨著醫學科學演進而進展。可治療之病理性精神病症實例包括（但不限於）：輕度智能不足(317)、中度智能不足(318.0)、重度智能不足(318.1)、極度智能不足(318.2)、嚴重度未特定之智能不足(319)、自閉症(299.00)、雷特氏症(Rett's Disorder)(299.80)、兒童期崩解性疾患(299.10)、亞斯伯格症(299.80)、非其他特定之廣泛性發展障礙症(299.80)、注意力不足/過動症綜合型(314.01)、注意力不足/過動症顯著不注意型(314.00)、注意力不足/過動症顯著過動-衝動型(314.01)、非其他特定之注意力不足/過動症(314.9)、行為障礙（兒童期初發型與青春型(312.8)、對立性叛逆型障礙(313.81)、非其他特定之破壞性行為障礙(312.9)、單獨攻擊型(312.00)、未分化型行為障礙(312.90)、妥瑞氏症(307.23)、慢性運動性或發聲性抽動症(307.22)、短時抽動症(307.21)、非其他特定之抽動症(307.20)、酒精中毒譫妄(291.0)、酒精戒斷譫妄(291.0)、酒精誘發持續性失智(291.2)、伴隨妄想之酒精誘發精神疾患(291.5)、伴隨幻覺之酒精誘發精神疾患(291.3)、安非他命或類似作用之擬交感神經類中毒(292.89)、安非他命或類似作用之擬交感神經類譫妄(292.81)、伴隨妄想之安非他命或類似作用之擬交感神經類誘發精神疾患(292.11)、伴隨幻覺之安非他命或類似作用之擬交感神經類誘發精神疾患(292.12)、伴隨妄想之大麻誘發精神疾患(292.11)、伴隨幻覺之大麻誘發精神疾患(292.12)、古柯鹼中毒(292.89)、古柯鹼中毒譫妄(292.81)、伴隨妄想之古柯鹼誘發精神疾患(292.11)、伴隨幻覺之古柯鹼誘發精神疾患(292.12)、幻覺劑中毒(292.89)、幻覺劑中毒譫妄

(292.81)、伴隨妄想之幻覺劑誘發精神疾患(292.11)、伴隨妄想之幻覺劑誘發精神疾患(292.12)、幻覺劑誘發情緒障礙(292.84)、幻覺劑誘發焦慮症(292.89)、非其他特定之幻覺劑相關疾患(292.9)、吸入劑中毒(292.89)、吸入劑中毒譫妄(292.81)、吸入劑誘發持續性失智(292.82)、伴隨妄想之吸入劑誘發精神疾患(292.11)、伴隨幻覺之吸入劑誘發精神疾患(292.12)、吸入劑誘發情緒障礙(292.89)、吸入劑誘發焦慮症(292.89)、非其他特定之吸入劑相關疾患(292.9)、鴉片類中毒譫妄(292.81)、伴隨妄想之鴉片類誘發精神疾患(292.11)、鴉片類中毒譫妄(292.81)、伴隨幻覺之鴉片類誘發精神疾患(292.12)、鴉片類誘發情緒障礙(292.84)、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己基胺中毒(292.89)、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己基胺中毒譫妄(292.81)、伴隨妄想之苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己基胺誘發精神疾患(292.11)、伴隨幻覺之苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己基胺誘發精神疾患(292.12)、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己基胺情緒障礙(292.84)、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己基胺誘發焦慮症(292.89)、非其他特定之苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己基胺相關疾患(292.9)、鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑中毒(292.89)、鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑中毒譫妄(292.81)、鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑戒斷譫妄(292.81)、鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑誘發持續性失智(292.82)、伴隨妄想之鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑誘發精神疾患(292.11)、伴隨幻覺之鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑誘發精神疾患(292.12)、鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑誘發情緒障礙(292.84)、鎮靜

劑、催眠劑或抗焦慮劑誘發焦慮症(292.89)、其他（或未知）物質中毒(292.89)、其他（或未知）物質誘發譫妄(292.81)、其他（或未知）物質誘發持續性失智(292.82)、伴隨妄想之其他（或未知）物質誘發精神疾患(292.11)、伴隨幻覺之其他（或未知）物質誘發精神疾患(292.12)、其他（或未知）物質誘發情緒障礙(292.84)、其他（或未知）物質誘發焦慮症(292.89)、非其他特定之其他（或未知）物質疾患(292.9)、強迫症(300.3)、創傷後壓力症(309.81)、廣泛性焦慮症(300.02)、非其他特定之焦慮症(300.00)、身體畸形疾患(300.7)、疑心病（或疑病性神經症）(300.7)、體化症(300.81)、未分化型身體型疾患(300.81)、非其他特定之身體型疾患(300.81)、陣發性暴怒疾患(312.34)、偷竊癖(312.32)、病態性賭博(312.31)、縱火癖(312.33)、拔毛症(312.39)、與非其他特定之衝動控制障礙(312.30)、妄想型精神分裂症(295.30)、解構型精神分裂症(295.10)、緊張型精神分裂症(295.20)、未分化型精神分裂症(295.90)、殘餘型精神分裂症(295.60)、類精神分裂病性疾患(295.40)、分裂情感性障礙(295.70)、妄想症(297.1)、短期精神病性疾患(298.8)、共有型精神疾患(297.3)、一般性醫學狀況造成之伴隨妄想的精神疾患(293.81)、一般性醫學狀況造成之伴隨幻覺的精神疾患(293.82)、非其他特定之精神疾患(298.9)、未伴隨精神病性表徵之嚴重單一發作重鬱症(296.23)、未伴隨精神病性表徵之嚴重復發重鬱症(296.33)、未伴隨精神病性表徵之嚴重混合型躁鬱症(296.63)、伴隨精神病性表徵之嚴重混合型躁鬱症(296.64)、未伴隨精神病性表徵之嚴重躁性躁鬱症(296.43)、伴隨精神

病性表徵之嚴重躁性躁鬱症(296.44)、未伴隨精神病性表徵之嚴重鬱性躁鬱症(296.53)、伴隨精神病性表徵之嚴重鬱性躁鬱症(296.54)、第二型躁鬱症(296.89)、非其他特定之躁鬱症(296.80)、妄想性人格疾患(301.0)、分裂型人格疾患(301.20)、準精神分裂性人格疾患(301.22)、反社會性人格疾患(301.7)、與邊緣性人格疾患(301.83)。括號內之數字係指 DSM-IV-TR 類別。

【0069】 本文中所使用的用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指能在人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應由研究者、醫學博士或其他臨床醫師所尋求，且包括減輕欲治療的疾病或病症之症狀。

【0070】 治療疾病領域中具有通常知識者很容易決定用於治療上述疾病之帕里皮酮的有效投藥量。例如：用於治療心智疾患之帕里皮酮的有效量可為每天約 0.01 mg/kg 至約 2 mg/kg 體重。每月貯劑投藥較佳係投予患者約 25 mg- eq.至約 150 mg eq.之帕里皮酮或約 39 mg 至約 234 mg 之帕里皮酮棕櫚酸酯。所提供之帕里皮酮棕櫚酸酯的量係足以及在棕櫚酸部分自酯移除後可提供相等劑量之帕里皮酮的量（例如：156 mg 相當於帕里皮酮 100 mg）。三個月期貯劑投藥較佳係投予患者約 175 mg eq.至約 525 mg eq.之帕里皮酮或約 273 mg 至約 819 mg 之帕里皮酮棕櫚酸酯。

表 3. PP1M 與 PP3M 在 mg PP 與 mg eq.帕里皮酮之間的換算

PP1M 劑量 (mg PP)	PP1M 劑量 (mg eq.帕里皮酮)	PP3M 劑量 (mg PP)	PP3M 劑量 (mg eq.帕里皮酮)
78 mg	50 mg eq.	273 mg	175 mg eq.
117 mg	75 mg eq.	410 mg	263 mg eq.
156 mg	100 mg eq.	546 mg	350 mg eq.
234 mg	150 mg eq.	819 mg	525 mg eq.

PP，帕里皮酮棕櫚酸酯；PP3M，PP 三個月期配方；PP1M，PP 一個月期配方。

【0071】 下列非限制性實例係提供用於進一步說明本發明。

實例 1.方法學

族群藥物動力學模型

【0072】 已依據罹患精神分裂症個體過去之研究數據發展出帕里皮酮棕櫚酸酯之全面性族群藥物動力學(PK)模型。簡言之，族群 PK 模型之發展係採用一級條件估測法(first-order conditional estimation method, FOCE)，在投予單一及多重劑量之 PP3M 後，估測帕里皮酮之族群 PK 參數。採用來自第 I 期(NCT01559272)與第 III 期(NCT01529515)研究之數據建構族群 PK 模型。最終族群 PK 模型係基於 651 位患者之 8990 個 PK 樣本。

【0073】 PP1M 與 PP3M 模型為具有一級排除(first-order elimination)之一室(one-compartment)模型。在 PP1M 吸收亞模型中，有一部分劑量經由零級過程相對快速地進入中央腔室。經過一段滯時後，其餘部分的劑量經由一級過程進入全身循環。該 PP3M 吸收亞模型係由 2 個可飽和的吸收過程組成。

以模型為基礎之模擬

【0074】 採用族群 PK 模型來模擬預先界定之投藥療程狀況。

【0075】 採用來自 5000 位患者之資料，基於最終族群 PK 模型之估測來模擬帕里皮酮血漿濃度。用於模擬之患者族群係藉由抽樣並放回用於發展 PP1M⁴ 與 PP3M 模型之數據組中的患者人口數據來建立。PK 模擬係於 NONMEM 第 7.3.0 版中進行，且 NONMEM 輸出之數據管理 / 處理係採用 R 3.0.2 (NONMEM User Guides, Icon Development solutions, Ellicott City, MD)進行。所模擬血漿濃度－時間曲線之族群中位數與 90%預測區間係經繪圖並以圖形呈現以評估結果。

投藥窗與遺漏劑量

- 進行模擬來評估下列期間中之投藥窗：
 - (i) 於第 17 週 $\pm$ 1 週投藥窗，從 PP1M (150 或 50 mg eq.)轉換成 PP3M (525 或 175 mg eq.)；及
 - (ii) 於定期第 12 週 $\pm$ 1 至 3 週投藥窗使用 PP3M (525 或 175 mg eq.)進行維持療法。
- 當遺漏第三劑 525 mg eq. PP3M 劑量並且根據自最後一劑以來所經過之時間期重新起始治療時，帕里皮酮血漿濃度－時間曲線亦模擬遺漏劑量之狀況。

表 4. PP1M 與 PP3M 在 mg PP 與 mg eq.帕里皮酮之間的換算

PP1M 劑量 (mg PP)	PP1M 劑量 (mg eq.帕里皮酮)	PP3M 劑量 (mg PP)	PP3M 劑量 (mg eq.帕里皮酮)
78 mg	50 mg eq.	273 mg	175 mg eq.
117 mg	75 mg eq.	410 mg	263 mg eq.
156 mg	100 mg eq.	546 mg	350 mg eq.
234 mg	150 mg eq.	819 mg	525 mg eq.

PP，帕里皮酮棕櫚酸酯；PP3M，PP 三個月期配方；PP1M，PP 一個月期配方。

表 5.遺漏劑量模擬之重新起始投藥療程

遺漏劑量之時間間隔	重新起始治療
<4 個月	持續 PP3M Q12W
4 至 9 個月	重新起始治療，使用 2 劑 PP1M 間隔一週三角肌注射，然後投予 PP3M Q12W
>9 個月	於第 1 天三角肌注射 PP1M 150 mg eq.及 於第 8 天三角肌注射 PP1M 100 mg eq. 然後再注射 3 劑 PP1M 後，才持續投予 PP3M Q12W

- 進一步，模擬在停止多重 PP3M 劑量後之帕里皮酮血漿濃度相對於(versus)時間。

分析 Q12W 相對於 Q13W

- 最後，亦進行模擬以比較在穩定狀態下 Q12W 相對於 Q13W 之 PP3M 投藥，並顯示實際 3 個月投藥（13 週）對帕里皮酮濃度之影響。

結果：

圖 1 中，於預設第 17 週± 1 週，從 PP1M 轉換成 PP3M 導致：

表 6

窗口		C _{min} (ng/mL)
+1 週 50 mg eq.PP1M 轉換成 175 mg eq.PP3M 劑量	參考	11.6
	修改	10.2
-1 週 150 mg eq.PP1M 轉換成 525 mg eq.PP3M 劑量	參考	58.2
	修改	60.2

【0076】 如圖 1 所示，在第 18 週而不在第 17 週從 50 mg eq. PP1M 轉換成 175 mg eq. PP3M 時，導致 C_{min} 從 11.6 ng/mL 降至 10.2 ng/mL，在第 16 週而不在第 17 週從 150 mg eq. PP1M 轉換成 525 mg eq. PP3M 時，導致 C_{max} 從 58.2 ng/mL 上升至 60.2 ng/mL。當從 PP1M 轉換成 PP3M 之時間容許有±1 週之窗口時，此等血漿濃度變化相當小。

【0077】 圖 2A 至 2B 中，PP3M 之 12 週投藥週數係經模型化。圖 2A 中，-X 週模擬係使用最高 PP3M 劑量強度 525 mg eq.進行，來模擬最壞的狀況（亦即 C_{max} 上升%最大）。

表 7

525 mg eq.PP3M	C _{max} (ng/mL)
參考	56.4
修改(-1 週)	57.1
修改(-2 週)	58.0
修改(-3 週)	58.8

【0078】 圖 2B 中，+X 週模擬係使用最低 PP3M 劑量強度 175 mg eq.進行，來模擬最壞的狀況（亦即 C_{min} 下降%最大），因為最低劑量具最短之表觀 t_{1/2}。

表 8

175 mg eq. PP3M	C _{min} (ng/mL)
參考	11.0
修改(+1 週)	10.3
修改(+2 週)	9.7
修改(+3 週)	9.0

【0079】

待 PP3M 穩定化後，投予 175 mg eq. PP3M：

比預定時間延遲 1 週：C_{min} 下降 0.7 ng/mL

比預定時間延遲 2 週：C_{min} 下降 1.3 ng/mL

比預定時間延遲 3 週：C_{min} 下降 2.0 ng/mL

待 PP3M 穩定化後，投予 525 mg eq. PP3M：

比預定時間提早 1 週：C_{max} 上升 0.7 ng/mL

比預定時間提早 2 週：C_{max} 上升 1.6 ng/mL

比預定時間提早 3 週：C_{max} 上升 2.4 ng/mL

【0080】 圖 2B 繪示以 12 週進行模擬，其中最大可能窗口為+ 3 週。然而，3 個月為 13 週，因此該模擬說明 3 個月+ 2 週窗口。此等血漿濃度變化相當小，並使 PP3M 之 Q12W 投予±3 週窗口合理化，其相當於 Q13W（亦即每 3 個月）投予±2 週窗口。

【0081】 圖 4A 至 4C 繪示在各種不同時間間隔下 PP3M (525 mg. eq.)之預測血漿濃度。可在其他劑量強度下觀察到類似之帕里皮酮血漿結果。採用下列重新起始治療，可達到與遺漏劑量之前類似的帕里皮酮血漿濃度：

- PP3M 遺漏<4 個月，使用定期 PP3M 注射重新起始治療
- PP3M 遺漏 4 至 9 個月之間，使用 2 劑 PP1M 間隔一週三角肌注射重新起始治療，之後採用下表所說明之療程進行 PP3M 投藥 Q12W：

表 9 PP3M 遺漏≥4 個月至 9 個月後之重新起始療程

最後一劑 PP3M	投予 PP1M，兩劑相隔一週（至三角 肌中）				然後投予 PP3M （至三角肌 ^a 或臀肌中）
	第 1 天		第 8 天		第 8 天後 1 個月
175 mg eq.	50 mg eq.	➔	50 mg eq.	➔	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	➔	75 mg eq.	➔	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	➔	100 mg eq.	➔	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	➔	100 mg eq.	➔	525 mg eq.

- PP3M 遺漏>9 個月，使用 PP1M 重新起始治療 4 個月後，繼續 PP3M Q12W
- 停止 350 與 525 mg eq. PP3M 後，維持濃度≥7.5 ng/mL 長達 10 至 14 個月。
- 帕里皮酮濃度 7.5 ng/mL 係與 60% D₂ 受體結合率相關，且認為係抗精神病效力所需⁵。因此若遺漏 PP3M 之維持劑量超過 9 個月時，此等模擬支持使用 PP1M 重新起始治療至少 4 個月（在轉換成 PP3M 之前）。

【0082】 其他模擬亦使用其他劑量強度顯示類似結果（未出示數據）。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載) 無

申請專利範圍

1. 一種可注射帕里皮酮(paliperidone)棕櫚酸酯貯劑用於製造供治療需要精神病、精神分裂症或躁鬱症治療之患者的藥劑之用途，該患者已接受三個月期可注射帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性懸浮液(PP3M)治療，其中該患者已於超過 9 個月之前最後投予 PP3M 注射，且下一劑預定維持劑量之 PP3M 應投予至該患者，其包括：
 - (1) 於該患者之三角肌中經肌內投予第一劑重新起始負載劑量 150 mg eq.之一個月期可注射帕里皮酮棕櫚酸酯緩釋性懸浮液(PP1M)；
 - (2) 於投予該第一劑重新起始負載劑量後約第 4 天至約第 12 天，於該患者之三角肌中經肌內投予第二劑重新起始負載劑量 100 mg eq.之 PP1M；
 - (3) 於投予該第二劑重新起始負載劑量後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第一劑重新起始維持劑量 50 mg eq.至約 150 mg eq.之 PP1M；
 - (4) 於投予該第一劑額外維持劑量後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第二劑重新起始維持劑量約 50 mg eq.至約 150 mg eq.之 PP1M；
 - (5) 於投予該第二劑維持劑量後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第三劑重新起始維持劑量約 50 mg eq.至約 150 mg eq.之 PP1M；及

- (6) 於投予該第三劑維持劑量之每月可注射帕里皮酮棕櫚酸酯後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予約 175 mg eq.至約 525 mg eq.之 PP3M。
2. 如請求項 1 之用途，其中該患者需要治療精神病。
3. 如請求項 1 之用途，其中該患者需要治療精神分裂症。
4. 如請求項 1 之用途，其中該患者需要治療躁鬱症。
5. 一種可注射帕里皮酮棕櫚酸酯貯劑用於製造供治療需要精神病、精神分裂症或躁鬱症治療之患者的藥劑之用途，該患者已接受 PP3M 治療，其中該患者已於 4 至 9 個月之前最後投予 PP3M 注射，且下一劑預定維持劑量之 PP3M 應投予至該患者，其包含：
- (1) 於該患者之三角肌中經肌內投予第一劑重新起始負載劑量之 PP1M；
- (2) 於投予該第一劑重新起始負載劑量後約第 4 天至約第 12 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予第二劑重新起始負載劑量之 PP1M；及
- (3) 於投予該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌內投予重新起始劑量之 PP3M，其中該第一及第二劑重新起始負載劑量及重新起始 PP3M 劑量係基於遺漏劑量之量選自下表中：

遺漏劑量之 PP3M	重新起始劑量之 PP1M	重新起始劑量之 PP3M
175 mg eq.	50 mg eq.	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	263 mg eq.

350 mg eq.	100 mg eq.	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	525 mg eq.

6. 如請求項 5 之用途，其中該患者需要治療精神病。
7. 如請求項 5 之用途，其中該患者需要治療精神分裂症。
8. 如請求項 5 之用途，其中該患者需要治療躁鬱症。
9. 如請求項 5 之用途，其中該第二劑重新起始劑量之 PP1M 係於投予該第一劑重新起始劑量之 PP1M 後約 7 天投予。
10. 如請求項 9 之用途，其中該第二劑重新起始劑量之 PP1M 係於投予該第一劑重新起始劑量之 PP1M 後 7 天投予。
11. 如請求項 5 之用途，其中該重新起始劑量之 PP3M 係於投予該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 後約 30 天投予。
12. 如請求項 11 之用途，其中該重新起始劑量之 PP3M 係於投予該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 後 30 天投予。
13. 如請求項 5 之用途，其中該重新起始劑量之 PP3M 係於投予該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 後約一個月投予。
14. 如請求項 11 之用途，其中該重新起始劑量之 PP3M 係於投予該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 後約一個月投予。
15. 如請求項 1 之用途，其中該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 係於投予該第一劑重新起始負載劑量之 PP1M 後約 7 天投予。
16. 如請求項 15 之用途，其中該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 係於投予該第一劑重新起始負載劑量之 PP1M 後 7 天投予。
17. 如請求項 1 之用途，其中該第一劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 後約 30 天投予。

18. 如請求項 1 之用途，其中該第一劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第二劑重新起始負載劑量之 PP1M 後 30 天投予。
19. 如請求項 1 之用途，其中該第二劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第一劑重新起始維持劑量之 PP1M 後約 30 天投予。
20. 如請求項 1 之用途，其中該第二劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第一劑重新起始維持劑量之 PP1M 後 30 天投予。
21. 如請求項 1 之用途，其中該第三劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第二劑重新起始維持劑量之 PP1M 後約 30 天投予。
22. 如請求項 1 之用途，其中該第三劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第二劑重新起始維持劑量之 PP1M 後 30 天投予。
23. 如請求項 1 之用途，其中 PP3M 係於投予該最後重新起始維持劑量之 PP1M 後約 30 天投予。
24. 如請求項 1 之用途，其中 PP3M 係於投予該最後重新起始維持劑量之 PP1M 後 30 天投予。
25. 如請求項 1 之用途，其中 PP3M 係於投予該最後重新起始維持劑量之 PP1M 後約一個月投予。
26. 如請求項 1 之用途，其中 PP3M 係於投予該最後重新起始維持劑量之 PP1M 後一個月投予。
27. 如請求項 1 之用途，其進一步包括於投予該第三劑重新起始維持劑量後約第 23 天至約第 37 天，於該患者之三角肌或臀肌中經肌肉內投予約 50 mg eq.至約 150 mg eq.之第四劑重新起始維持劑量之 PP1M。

28. 如請求項 27 之用途，其中該第四劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第三劑重新起始維持劑量之 PP1M 後約 30 天投予。
29. 如請求項 28 之用途，其中該第四劑重新起始維持劑量之 PP1M 係於投予該第三劑重新起始維持劑量之 PP1M 後 30 天投予。

圖式

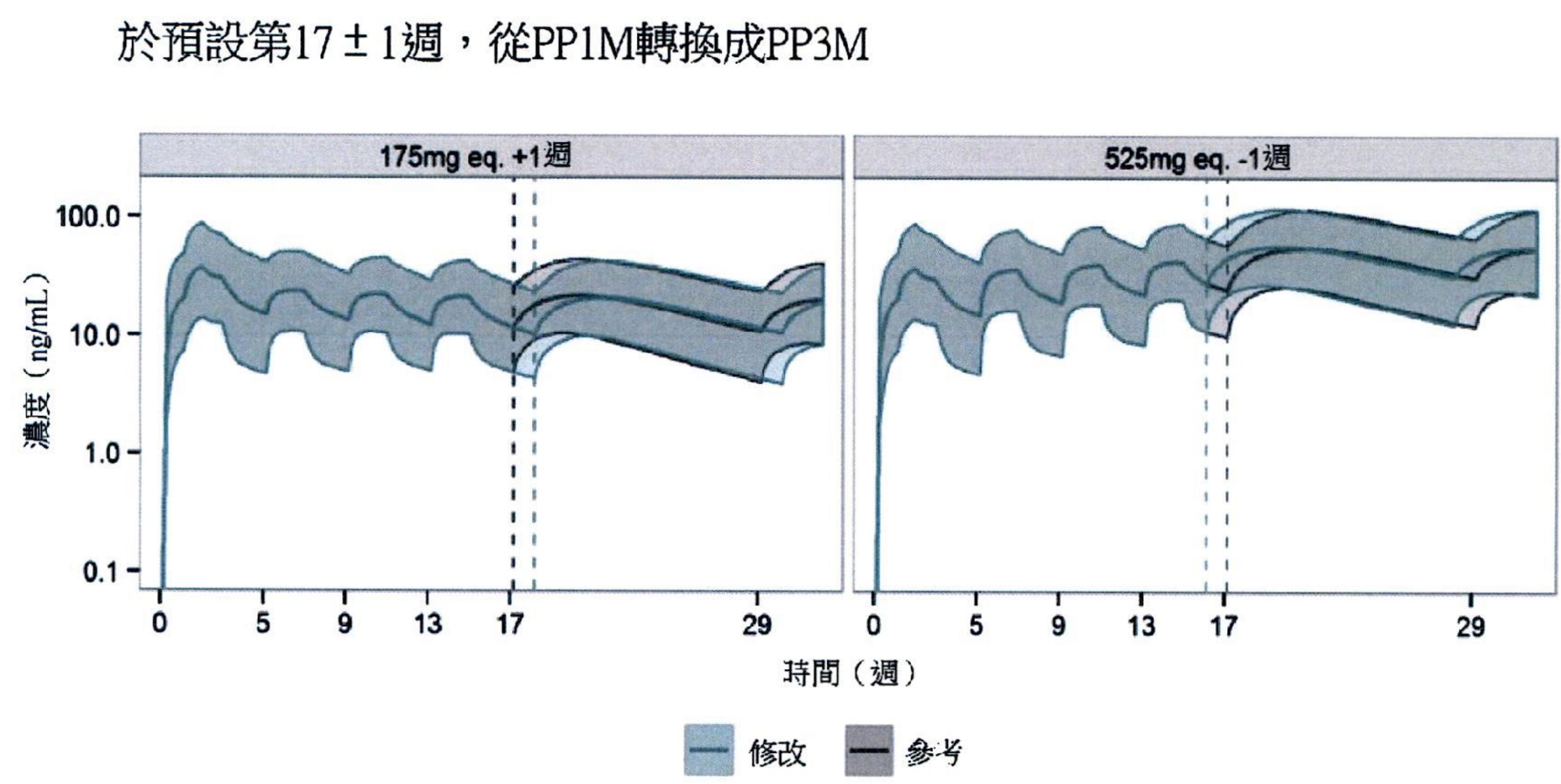
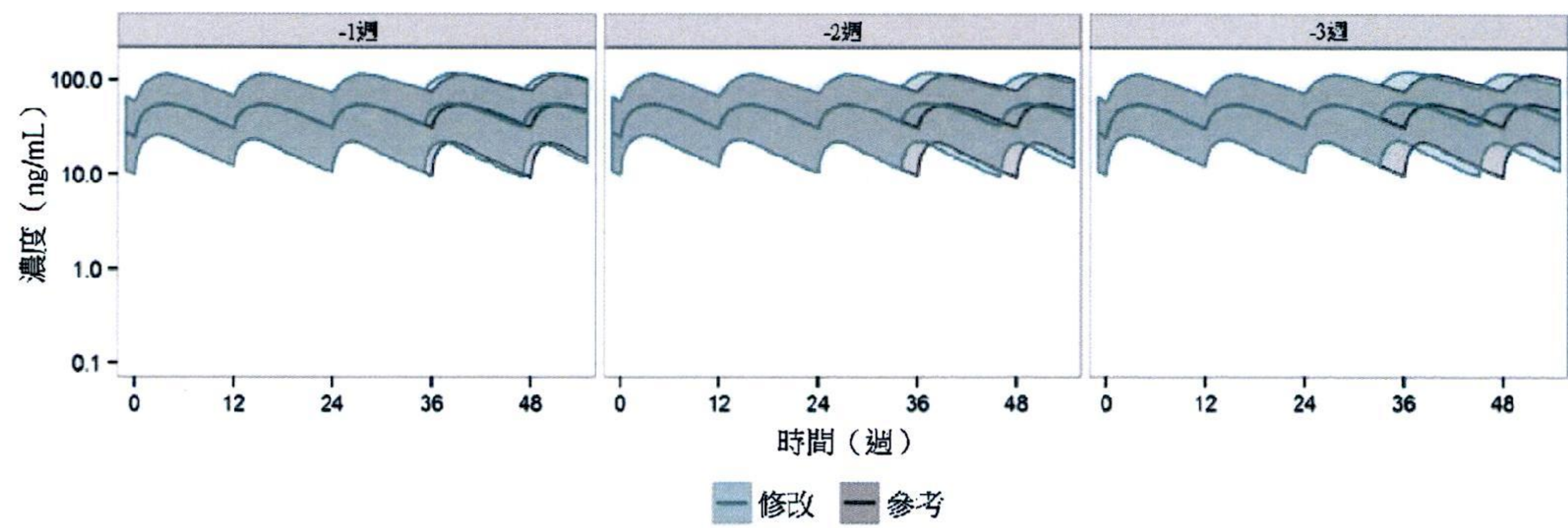


圖1

定期12-週投藥間隔前後之投藥窗口

A.定期注射之前(525 mg eq. PP3M)



B.定期注射之後(175 mg eq. PP3M)

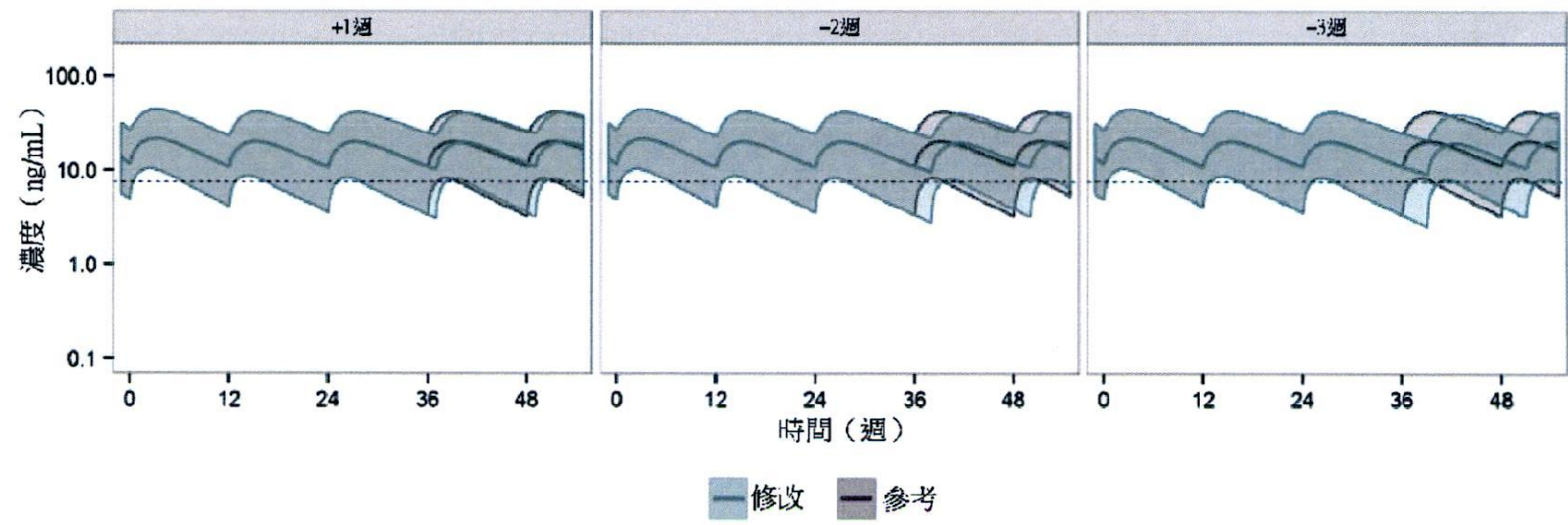


圖2

繪示PP1M與PP3M投藥療程之投藥窗口

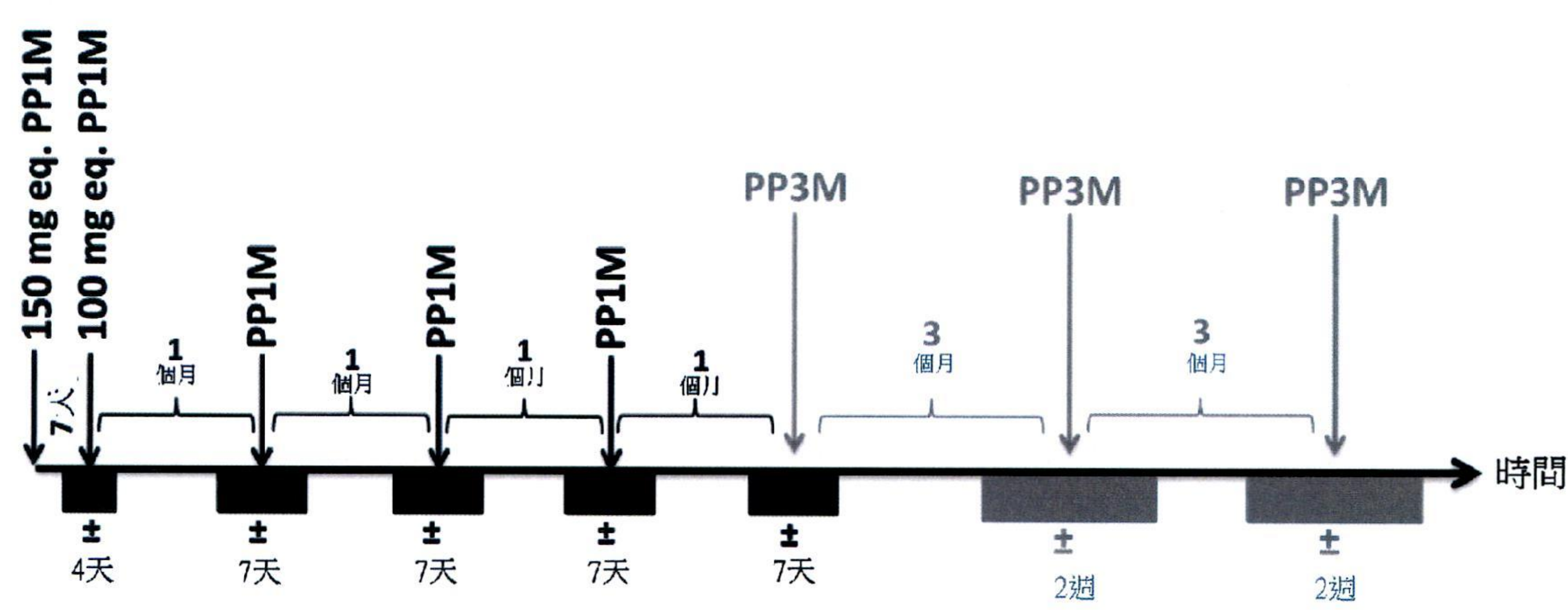
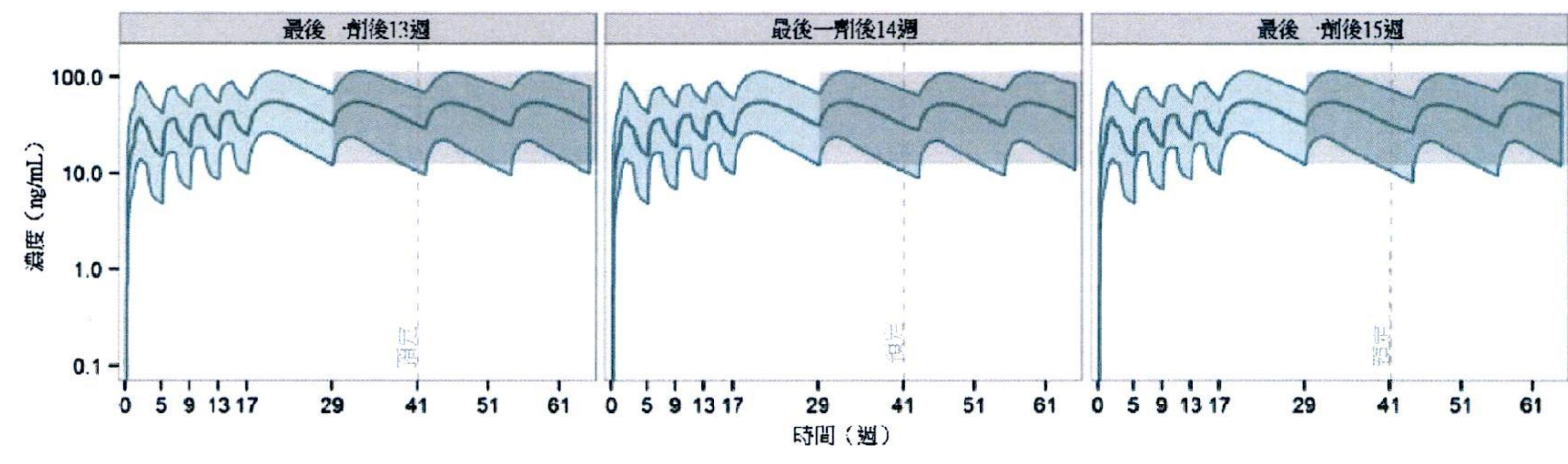


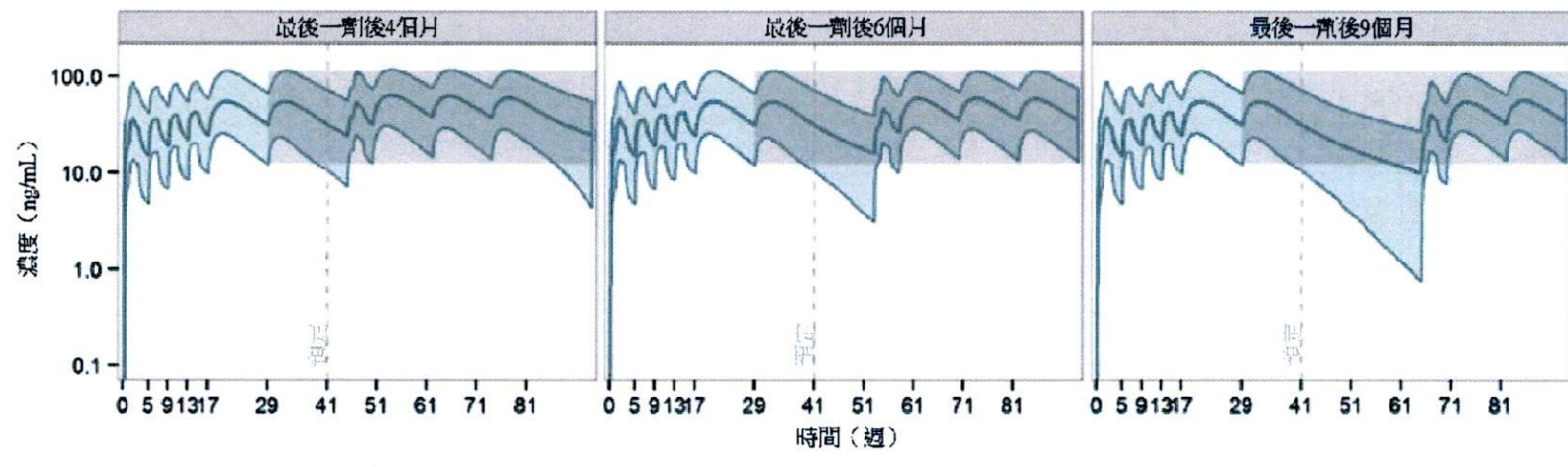
圖3

PP3M (525 mg eq.)之預測血漿濃度

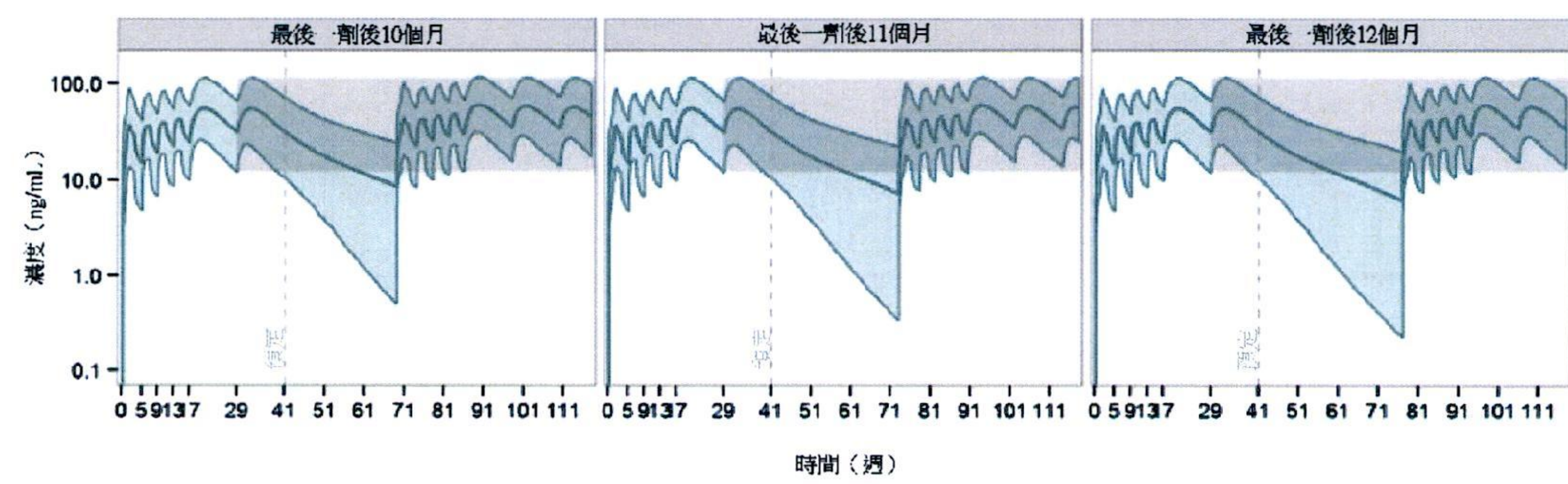
A.遺漏劑量<4個月



B.遺漏劑量4至9個月



C.遺漏劑量>9個月



藍色實線：中位帕里皮酮濃度
陰影區：90%預測區間
灰色陰影區：在遺漏PP3M劑量之前的谷-峰範圍

圖4